

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 776 877 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
04.06.1997 Patentblatt 1997/23

(51) Int. Cl.⁶: C07C 17/093, C07C 25/13

(21) Anmeldenummer: 96118555.0

(22) Anmeldetag: 20.11.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IE IT LI NL PT SE

(30) Priorität: 01.12.1995 DE 19544870

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Neuber, Marita, Dr.
60528 Frankfurt (DE)

- Schach, Thomas, Dr.
64579 Gernsheim (DE)
- Papenfuhs, Theodor, Dr.
60433 Frankfurt (DE)
- Pfirmann, Ralf, Dr.
64347 Griesheim (DE)
- Roscher, Günter, Dr.
65779 Kelkheim (DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol, dadurch gekennzeichnet, daß 3,5-Difluoranilin zum Diazoniumsalz und dieses anschließend in Gegenwart von CuBr mit HBr umgesetzt wird.

EP 0 776 877 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol.

1-Brom-3,5-difluorbenzol ist ein Vorprodukt für die Herstellung von Pharmazeutika und von Flüssigkristallen.

Nach dem Stand der Technik kann 1-Brom-3,5-difluorbenzol durch folgende Verfahren hergestellt werden:

1. durch Bromierung von 2,4-Difluoranilin, anschließende Diazotierung mit NaNO_2 und Deaminierung durch unterphosphorige Säure in saurer Lösung.

A. Roe und W. F. Little, J. Org. Chem. 20 (1955) 1577/1590 erhalten nach diesem Verfahren 1-Brom-3,5-difluorbenzol in einer Ausbeute von 60 %.

L. I. Kruse et al., J. Org. Med., 29 (1986) 887/889 und J. Org. Med., 30 (1987) 486/494 erzielen eine Gesamtausbeute an 1-Brom-3,5-difluorbenzol von 57 %.

In US 5 157 169 ist eine Ausbeute an 1-Brom-3,5-difluorbenzol von 70 % beschrieben.

Die nach diesem Verfahren erzielten Ausbeuten sind insbesondere beim Verfahrensschritt der Deaminierung gering, teure Ausgangsmaterialien gehen verloren. Das Verfahren ist vielstufig.

2. durch photochemische Bromierung von m-Difluorbenzol

R. Bolton und E. S. E. Owen, J. Fluor. Chem. 46 (1990) 393/406 beschreiben, daß nach diesem Verfahren 19 % 1-Brom-3,5-difluorbenzol neben 10 % der anderen Bromdifluorbenzol-Isomeren und 43 % an höherbromierten Difluorbenzolen entstehen. Bei diesem Verfahren ist die Bildung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol wenig selektiv.

Durch direkte Bromierung von m-Difluorbenzol ist 1-Brom-3,5-difluorbenzol nicht erhältlich. Dabei entsteht selektiv 1-Brom-2,4-difluorbenzol.

3. durch Isomerisierung von 1-Brom-2,4-difluorbenzol

In EP 63066 wird die Isomerisierung von 1-Brom-2,4-difluorbenzol in Gegenwart von Alkalibasen, bevorzugt Alkaliäminen, und makrocyclischen Verbindungen wie z.B. Polyethern durchgeführt.

Dieses Verfahren weist eine Reihe von Nachteilen auf. Die makrocyclischen Verbindungen haben eine komplizierte Struktur und sind daher sehr teuer. Sie werden nach der Reaktion nicht

zurückgewonnen. Zur Produktaufarbeitung muß das basische Reaktionsgemisch neutralisiert werden, wobei Salze anfallen. Wegen der geringen Ausbeuten an 1-Brom-3,5-difluorbenzol und 63 % und der hohen Materialkosten ist dieses Verfahren wenig wirtschaftlich.

In JP 04 182 440 (CA 117: 170951n) wird die Isomerisierung von 1-Brom-2,4-difluorbenzol in Gegenwart von Alkalimetall-t-butoxiden oder Aluminiumhalogeniden beschrieben. Auch bei diesem Verfahren ist ein zusätzlicher, salzbildender Neutralisationsschritt erforderlich. Die Ausbeute an 1-Brom-3,5-difluorbenzol beträgt nur 41,4 %.

In EP 648 724 wird die Isomerisierung von 1-Brom-2,4-difluorbenzol mit sauren Zeolithen als Katalysatoren beschrieben. Nachteilig bei diesem Verfahren sind zum einen große Mengen, die im Kreis gefahren werden müssen, da der Umsatz beschränkt ist, zum anderen der hohe apparative Aufwand für eine kontinuierliche Apparatur.

Andere Einsatzmaterialien sind für die Herstellung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol in der Literatur nicht beschrieben.

Es bestand somit ein Bedarf nach einem Verfahren, das die beschriebenen Nachteile vermeidet und 1-Brom-3,5-difluorbenzol in hohen Ausbeuten und hoher Selektivität technisch einfach zugänglich macht.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol, dadurch gekennzeichnet, daß 3,5-Difluoranilin zum Diazoniumsalz und dieses anschließend in Gegenwart von CuBr und HBr zu 1-Brom-3,5-difluorbenzol umgesetzt wird.

3,5-Difluoranilin ist eine bekannte Verbindung. Ein vorteilhafter Weg zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin ist z.B. in EP 562 435 beschrieben.

Die Herstellung von halogenierten Aromaten aus den entsprechenden Anilinen ist bekannt und in der Literatur ausführlich beschrieben (Sandmeyer-Reaktion). So finden sich Synthesvorschriften für die Diazotierung von Anilinen sowie die Sandmeyer-Reaktion der Diazonium-Salze zu den entsprechenden halogenierten Aromaten, z.B. in Organikum, 4. Auflage (1964), S. 491/492 und S. 497/499, Org. Synth., Coll. Vol. 3, S. 185-187, Houben-Weyl, Halogenverbindungen, Band V/4 (1960), S. 438/446. Nach diesen Vorschriften lassen sich halogenierte Aromaten in hohen Ausbeuten zwischen 80 und 95 % aus den entsprechenden Anilinen herstellen.

Umso auffälliger ist es jedoch, daß in der Fachliteratur die Umsetzung von 3,5-Difluoranilin zu 1-Brom-3,5-difluorbenzol nicht erwähnt ist.

Dagegen wird in mehreren Arbeiten die Herstellung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol ausgehend von 2,4-Difluoranilin, einem Isomeren des 3,5-Difluoranilins, dargestellt. 2,4-Difluoranilin wird durch Bromierung zuerst zum 2-Brom-4,6-difluoranilin umgesetzt, anschließend wird mit NaNO_2 diazotiert und mit unterphosphoriger Säure in saurer Lösung zu 1-Brom-3,5-difluorbenzol

deaminiert. Dieser Weg beinhaltet eine Stufe mehr als das erfindungsgemäße Verfahren. Darüber hinaus sind die Ausbeuten der Deaminierung mit unterphosphoriger Säure wesentlich geringer als die in der Literatur beschriebenen Ausbeuten für die Sandmeyer-Reaktion.

Da die direkte Umsetzung von 3,5-Difluoranilin zu 1-Brom-3,5-difluorbenzol nicht beschrieben ist, liegt es nahe anzunehmen, daß diese Reaktion nur mit Schwierigkeiten durchzuführen ist und der Umweg über 2,4-Difluoranilin, Bromierung, Diazotierung und Deaminierung günstiger ist.

Dagegen wurde nun überraschenderweise gefunden, daß 1-Brom-3,5-difluorbenzol mit hoher Ausbeute direkt aus 3,5-Difluoranilin durch Diazotierung und anschließender Sandmeyer-Reaktion hergestellt werden kann.

Für die Diazotierung von 3,5-Difluoranilin mit äquimolarer Menge NaNO_2 ist ein 2,5 bis 3-facher Überschuß an HBr ausreichend. Es hat sich bewährt, die Säure 48 %ig zuzugeben und die Reaktion bei tiefen Temperaturen, am günstigsten bei Temperaturen $<10^\circ\text{C}$ durchzuführen.

NaNO_2 wird als etwa 50 %ige Lösung zugegeben. Durch Überprüfung der Farbreaktion mit Jodstärkepapier wird sichergestellt, daß kein Überschuß an Nitrit vorhanden ist. Gegebenenfalls wird etwas Harnstoff zugegeben.

Das gebildete Diazoniumsalz wird bis zur Weiterverarbeitung auf etwa 10°C gekühlt. Das gesamte Diazoniumsalz kann entweder bei 0°C zu der CuBr/HBr gegeben werden und erst anschließend wird zum Sieden erhitzt. Oder aber die vorgelegte CuBr/HBr-Mischung wird zum Sieden erhitzt und das gekühlte Diazoniumsalz wird portionsweise zugegeben, so daß die gesamte Mischung am Sieden bleibt.

Das gebildete 1-Brom-3,5-difluorbenzol destilliert zusammen mit Wasserdampf ab. Es wird erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Anschließend wird, um alle Reaktionsprodukte zu gewinnen, mit Hilfe von Wasserdampf das restliche organische Produkt überdestilliert.

Die organische Phase wird von der Wasserphase abgetrennt, mit verdünnter Lauge neutralisiert, gewaschen, getrocknet und anschließend reindestilliert.

Im folgenden ist in einem Beispiel das erfindungsgemäße Verfahren veranschaulicht.

Beispiel 1:

Diazotierung:

In einem 500 ml Vierhalskolben mit Rührer, Thermometer und Eintropfer werden 64,5 g (0,5 mol) 3,5-Difluoranilin und 210 ml 48 %ige HBr (1,25 mol HBr) vorgelegt, bei $<10^\circ\text{C}$ 34,5 g (0,5 mol) NaNO_2 in 60 ml Wasser unter Rühren zugegeben. Es wird so lange NaNO_2 zugegeben, bis sich gerade freie HNO_2 durch Farbreaktion von Jodstärke-Papier nachweisen läßt.

Sandmeyer-Reaktion:

Die bei 10°C gehaltene Reaktionsmischung wird portionsweise unter Rühren zu einem siedenden Gemisch aus 35,4 g (0,25 mol) CuBr in 46 ml 48 %iger HBr (0,27 mol HBr) in einem 1 l Vierhalskolben mit Destillationsbrücke, Dampfeinleitungsrohr, Tropftrichter und Thermometer gegeben. Es wird erhitzt, so daß das Gemisch weiter siedet. Organisches Produkt und Wasser destillieren schon während der Zugabe von Diazoniumsalz ab. Nach beendeter Zugabe wird mit Dampf so lange weiterdestilliert, bis kein organisches Produkt in der Vorlage mehr anfällt.

Die Phasen in der Vorlage werden getrennt, die organische Phase wird zunächst mit Wasser gewaschen, dann mit 5 %iger NaOH neutralisiert und anschließend neutralgewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Reindestillation werden 80 g (0,41 mol) 1-Brom-3,5-difluorbenzol erhalten, was einer Ausbeute von 83 % der Theorie entspricht.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Brom-3,5-difluorbenzol, dadurch gekennzeichnet, daß 3,5-Difluoranilin zum Diazoniumsalz und dieses anschließend in Gegenwart von CuBr mit HBr umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 3,5-Difluoranilin mit NaNO_2 in Gegenwart von HBr diazotiert wird.
3. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Diazotierung die 2,5- bis 3-fache molare Menge an HBr bezogen auf 3,5-Difluoranilin eingesetzt wird.
4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß für die Diazotierung 48 %ige HBr eingesetzt wird.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß in der 2. Reaktionsstufe das Diazoniumsalz portionsweise zu einem siedenden Gemisch aus CuBr und HBr gegeben wird.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß 0,2 bis 0,5 mol CuBr pro mol 3,5-Difluoranilin verwendet werden.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß für die 2. Reaktionsstufe 0,2 bis 0,5 mol HBr pro mol 3,5-Difluoranilin verwendet werden.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 11 8555

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|---|--|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 041 (C-211), 22. Februar 1984 & JP 58 201734 A (CHISSO KK), 24. November 1983, * Zusammenfassung * | 1,2 | C07C17/093 C07C25/13 |
| A | EP 0 596 684 A (OCTEL CHEMICALS LIMITED) 11. Mai 1994 * Ansprüche * | 1 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) |
| | | | C07C |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchemort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 5. Februar 1997 | Prüfer Bonnevalle, E |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | I : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | | |

EPO FORM 1500 01.91 (P04C00)